

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 515 177**



A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 20249**

(54) Nouveaux dérivés de 1-(aminophényl)-2-amino-1-éthanol, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. <sup>3</sup>). C 07 C 91/40; A 61 K 31/13.

(22) Date de dépôt..... 28 octobre 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 17 du 29-4-1983.

(71) Déposant : Société anonyme dite : LABORATOIRE L. LAFON. — FR.

(72) Invention de : Louis Lafon.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,  
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

Nouveaux dérivés de 1-(aminophényl)-2-amino-1-éthanol, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

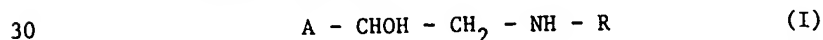
La présente invention concerne, en tant que produits industriels, de nouveaux dérivés de 1-(aminophényl)-2-amino-1-éthanol. Elle concerne également le procédé de préparation de ces nouveaux dérivés et leur utilisation en thérapeutique notamment en tant qu'agents actifs sur le SNC (système nerveux central).

On sait que l'on a déjà proposé en tant que médicaments des composés appartenant à la famille des dérivés de 2-amino-1-phényl-1-éthanol pour traiter les maladies du SNC et/ou du système cardiovasculaire. On connaît, en particulier des résumés des CA 51, 5046i et 51, 5047c (1957), le dichlorhydrate de 1-(4-aminophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol. Il se trouve que ce produit, qui agit sur le SNC en tant qu'antidépresseur, présente un certain nombre d'inconvénients: il est toxique et a des effets secondaires défavorables: excitation et hyperréactivité.

Selon l'invention on préconise de nouveaux dérivés qui ne présentent pas les inconvénients rappelés ci-dessus, qui agissent en tant qu'antidépresseurs du SNC en manifestant des effets sédatifs et hyporéactifs, d'une part, et en tant que vasodilatateurs périphériques et hypotenseurs, d'autre part.

Les nouveaux dérivés selon l'invention sont caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi l'ensemble constitué par

- a) les fumarate et aspartate de 1-(4-aminophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol, et
- b) les 1-(aminophényl)-2-amino-1-éthanols répondant à la formule générale



(où A représente un groupe 3-aminophényle, 3-amino-4-chlorophényle, 3-amino-4-méthoxyphényle, 4-amino-2-chlorophényle ou 4-amino-2-méthoxyphényle, et R représente un groupe isopropyle ou tertiobutyle) et leurs sels d'addition d'acide.

Les composés selon l'invention peuvent être préparés selon une méthode connue en soi par application de mécanismes réactionnels classiques. Le procédé que l'on préconise ici consiste à soumettre un dérivé 1-(nitrophényl)-2-amino-1-

- 5 éthanol de formule  $A'-CHOH - CH_2 - NH - R$  (II)  
(où A' est 4-nitrophényle, 3-nitrophényle, 3-nitro-4-chlorophényle, 4-nitro-2-chlorophényle, 3-nitro-4-méthoxyphényle, 4-nitro-2-méthoxyphényle, et R est isopropyle ou tertiobutyle) à une réaction de réduction au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur, le  
10 palladium sur charbon, cette réaction de réduction étant réalisée dans un alcool inférieur notamment le méthanol ou l'éthanol.

Si nécessaire, on peut séparer les isomères optiques des composés selon l'invention, notamment selon une méthode classique de résolution.

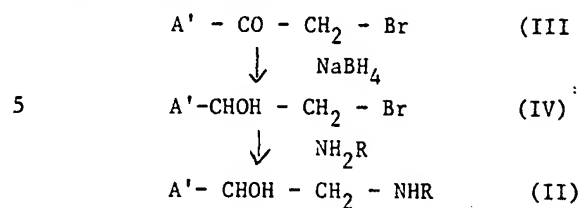
- 15 Par sels d'addition d'acide on entend ici les sels d'addition obtenus par réaction de la base libre de formule I avec un acide minéral ou organique. Parmi les acides utilisables pour salifier les bases libres de formule I on peut notamment mentionner les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique,  
20 nitrique, phosphorique, formique, acétique, benzoïque, oxalique, tartrique, lactique, malique, citrique, fumarique, maléique, méthanesulfonique, p-toluènesulfonique et aspartique. Les sels préférés des bases de formule I sont les chlorhydrate, fumarate, p-toluènesulfonate et aspartate.

- 25 Selon l'invention on préconise une composition thérapeutique qui est caractérisée en ce qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, une quantité pharmaceutiquement efficace d'un dérivé de 1-(aminophényl)-2-amino-éthanol selon l'invention.

- 30 On a consigné de façon nullement limitative, dans le tableau I ci-après, les composés préférés selon l'invention, les plus intéressants sur le plan pharmacologique étant les produits des exemples 1 (CRL 40 823), 2 (CRL 40 823 A), 3 (CRL 40 892), 4 (CRL 40 821) et 5 (CRL 40 857).

- 35 On a également consigné dans le tableau II ci-après les intermédiaires de synthèse de formule II. Ces

intermédiaires sont avantageusement préparés selon le schéma réactionnel suivant :



qui comprend

- 10 a) la réduction d'un dérivé  $\omega$ -bromo-nitroacétophénone de formule III (où A' est défini comme ci-dessus) au moyen de  $\text{NaBH}_4$ , cette réaction étant effectuée au sein d'un alcool en  $\text{C}_1 - \text{C}_2$  (de préférence le méthanol), pendant au moins 1 h à une température comprise entre  $-10^\circ \text{C}$  et  $0^\circ \text{C}$  ; et
- 15 b) la condensation du dérivé 1-(nitrophényl)-2-bromo-1-éthanol de formule IV ainsi obtenu, avec une amine  $\text{NH}_2\text{R}$  (où R est défini comme ci-dessus), cette réaction étant effectuée au sein d'un alcool en  $\text{C}_1 - \text{C}_2$  (de préférence l'éthanol).

20 L'invention concerne enfin, en tant que produits nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formule II où A' est 4-amino-2-chlorophényle, 3-amino-4-chlorophényle ou 3-amino-4-méthoxyphényle.

TABLEAU I  
A - CHO - CH<sub>2</sub> - NHR


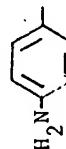
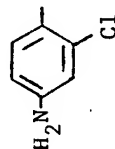
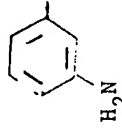
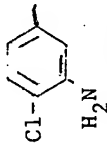
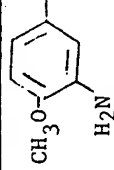
Exemple	No de code	A	R	Point de fusion (°C)
1 (a)	CRL 40 823		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	142 - 143
2 (b)	CRL 40 823A		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	158 - 159
3 (a)	CRL 40 892		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	145 - 146
4 (c)	CRL 40 821		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	178 - 180
5 (d)	CRL 40 857		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	130 - 131
6 (c)	CRL 40 859		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	148 - 149

TABLEAU I (suite 1)

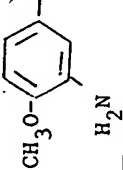

Exemple	No de code	A	R	Point de fusion (°C)
7 (e)	CRL 40 860		$C(CH_3)_3$	212 - 215
CP-1 (e,f)	-		$CH(CH_3)$	188 - 190°
<p><u>Notes</u></p> <p>(a) : fumarate ;            (b) : aspartate ;            (c) : monochlorhydrate ;            (d) : dichlorhydrate monohydraté ;            (e) : dichlorhydrate ;            (f) : produit de comparaison décrit dans CA 51, 5046i et 5047c (1e monochlorhydrate correspondant fond à 156 - 158°C).</p>				

TABLEAU II

A' - CHOH - CH<sub>2</sub> - NH - R


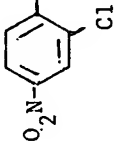
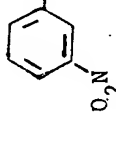
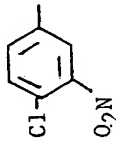
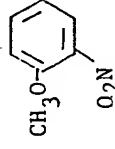
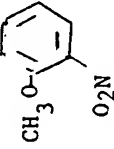
Produit	A'	R	Point de fusion (°C) chlorhydrate : base libre
A - 1		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	186 - 187 : 94 - 95
A - 2 (a)		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	172 - 174 (b) : 114 - 115
A - 3		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	230 : 50 - 51
A - 4 (a)		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	168 : 118 - 119
A - 5 (a)		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	164 : 104 - 106

TABLEAU II (suite I)

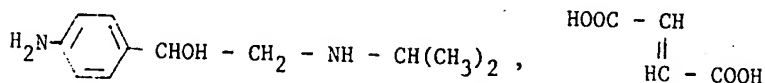
Produit	A'	R	Point de fusion (°C) chlorhydrate : base libre
A - 6 (a)		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	: 226 - 228 : 109 : :
Notes (a) produit nouveau (b) avec décomposition			



D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de préparation nullement limitatifs mais donnés à titre d'illustration.

5 PREPARATION I

Obtention du fumarate de 1-(4-aminophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol



10 (Exemple 1 ; No de code : CRL 40 823)

a) 1-(4-nitrophényl)-2-bromo-1-éthanol

On place 24,4 g (0,1 mole) de  $\omega$ -bromo-p-nitroacétophénone en suspension dans 200 ml de méthanol et ajoute par petites portions à -10°C en agitant 1,9 g (0,05 mole) de NaBH<sub>4</sub>. On agite encore 2 heures à 0°C, acidifie avec 10 ml d'acide acétique, évapore à sec sous vide, reprend à l'eau, essore, sèche et recrystallise dans le benzène. On obtient le produit attendu avec un rendement de 83 %. F = 84 - 85°C.

b) Chlorhydrate de 1-(4-nitrophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol

20 Dans 100 ml d'une solution alcoolique à 25 % d'isopropylamine, on ajoute à 20°C, 12,3 g (0,05 mole) de 1-(4-nitrophényl)-2-bromo-éthanol, après 48 heures en contact, on évapore à sec sous vide, reprend avec HCl N, filtre sur charbon, précipite avec NaOH concentrée, essore, sèche et recrystallise dans l'éthanol pour recueillir le 1-(4-nitrophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol. F = 94 - 95°C.

On transforme la base libre mise en solution dans l'acétate d'éthyle en chlorhydrate, avec de l'alcool chlorhydrique. On obtient le chlorhydrate attendu avec un rendement de 73 %.

30 F = 186 - 187°C.

c) CRL 40 823

On réduit sous atmosphère d'hydrogène 39,1 g (0,15 mole) de chlorhydrate de 1-(4-nitrophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol dans 400 ml de méthanol et 2 g de Pd/C à 10 %.

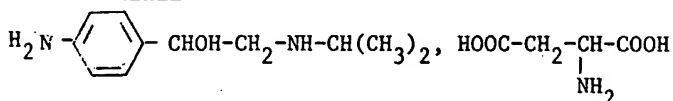
35 L'absorption d'hydrogène terminée, on filtre le Pd/C, évapore à sec

sous vide, reprend le résidu avec 100 ml d'éthanol froid et essore le monochlorhydrate de 1-(4-aminophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol (F = 156 - 158°C). Celui-ci en solution dans 500 ml d'eau est traité avec 50 ml de soude concentrée. On filtre le précipité ainsi obtenu que l'on lave avec 2 fois 25 ml d'eau froide puis sèche, pour obtenir le 1-(4-aminophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol. F = 136 - 137°C.

On met 26,2 g (0,135 mole) de la base libre ainsi obtenue en solution dans 150 ml d'éthanol. On chauffe à 40°C et ajoute 16,2 g (0,14 mole) d'acide fumarique. On maintient le chauffage jusqu'à dissolution complète, refroidit, amorce la cristallisation, essore, lave à l'éthanol, et recristallise dans le mélange méthanol-acétate d'éthyle 1 : 1 v/v pour obtenir le CRL 40 823 avec un rendement de 75 %. F = 142 - 143 °C.

#### 15 PREPARATION II

Obtention de l'aspartate de 1-(4-aminophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol

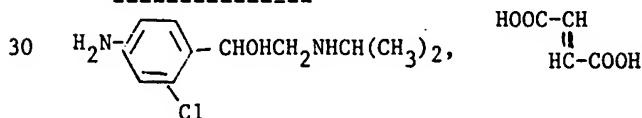


(Exemple 2 ; No de code : CRL 40 823 A)

On prépare une solution aqueuse en mélangeant 19,4 g (0,1 mole) de 1-(4-aminophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol et 13,3 g (0,1 mole) d'acide aspartique dans 100 ml d'eau. Cette solution est évaporée à sec sous vide, reprise 3 fois à l'éthanol et évaporée pour dessécher le résidu ; celui-ci repris avec 100 ml de méthanol est essoré et séché. On obtient le CRL 40 823 A avec un rendement de 98 %. F = 158 - 159°C.

#### 30 PREPARATION III

Obtention du fumarate de 1-(4-amino-2-chlorophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol



(Exemple 3 : No de code : CRL 40 892)

a) 4-nitro-2-chloroacétophénone

6,9 g (0,34 At-g) de magnésium sont mis à réagir avec 8 ml d'éthanol anhydre et 0,6 ml de tétrachlorure de carbone pour catalyser. En maintenant le mélange réactionnel à 35 - 40°C, on coule goutte à goutte la solution de 54,5 g (0,34 mole) de diéthylmalonate et 30 ml d'éthanol anhydre dans 50 ml d'éther anhydre, puis on ajoute 100 ml d'éther anhydre ; on maintient 4 heures à reflux et ajoute goutte à goutte une solution de 64 g (0,0285 mole) de chlorure de 4-nitro-2-chlorobenzoyl en solution dans 100 ml d'éther anhydre.

Après 1/2 heure de reflux et une nuit au repos, on ajoute 200 ml d'eau froide et acidifie avec  $\text{SO}_4\text{H}_2$  (1N). On extrait à l'éther, lave à l'eau, évapore l'éther sous vide. Le résidu d'évaporation est ensuite décarboxylé dans un mélange de 240 ml d'acide acétique, 56 ml d'eau et 12,5 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  concentré pendant 5 heures à reflux.

On évapore ensuite à sec, reprend à l'eau, essore, lave au bicarbonate de sodium dilué et à l'eau ; on sèche et recristallise dans le méthanol. On obtient 45,5 g (rendement : 75%) du produit attendu. F = 42 - 43°C.

b) 4-nitro-2-chloro- $\omega$ -bromoacétophénone

50 g (0,25 mole) de 4-nitro-2-chloroacétophénone en solution dans 300 ml de chloroforme, sont bromés par addition goutte à goutte de 15,25 ml (44 g) de brome à une température comprise entre 5 et 10°C. Après une nuit au repos, on évapore le chloroforme sous vide, reprend le résidu à l'éther isopropylique, essore et recristallise dans l'éthanol. La bromo-cétone attendue est obtenue avec un rendement de 80 %. F = 64 - 65°C.

30 c) 1-(4-nitro-2-chlorophényl)-2-bromo-1-éthanol

50 g (0,18 mole) de la bromo-cétone précédente en solution dans 250 ml de méthanol, sont réduits à une température comprise entre - 10° et - 5°C, avec 3,42 g (0,09 mole) de  $\text{NaBH}_4$  ajoutés par petites portions. On agite encore 2 heures à 0°C, acidifie avec 15 ml d'acide acétique, évapore à sec sous vide ; on

reprend le résidu d'évaporation à l'eau, essore et lave à l'eau ;  
on sèche et recristallise dans l'éthanol pour obtenir le produit  
attendu avec un rendement de 81 %. F = 102°C.

d) Chlorhydrate du 1-(4-nitro-2-chlorophényl)-2-isopropylamino-1-  
éthanol

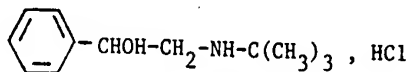
28 g (0,1 mole) du produit précédent sont ajoutés  
dans une solution froide de 40 ml d'isopropylamine et 200 ml  
d'éthanol. Après 48 heures de contact à 20°C et 3 heures à reflux,  
on évapore à sec sous vide, reprend à l'eau, essore, lave à l'eau  
et à l'éther isopropylique. On recristallise la base (F = 114 - 115°C)  
dans l'acétate d'éthyle. On transforme la base libre en chlorhydrate  
dans l'éthanol chlorhydrique et obtient celui-ci avec un rendement  
global de 40 %. F = 172 - 174°C avec décomposition.

e) CRL 40 892

On réduit sous atmosphère d'hydrogène 8,85 g  
(0,03 mole) de chlorhydrate de 1-(4-nitro-2-chlorophényl)-2-isopropyl-  
amino-1-éthanol en solution dans 120 ml de méthanol et 10 ml  
d'éthanol chlorhydrique 8N en présence de 0,6 g de Pd/C ; on  
évapore à sec sous vide, reprend le résidu d'évaporation à l'eau,  
précipite la base avec NaOH concentrée, essore, lave à l'eau et à  
l'éther isopropylique. On obtient la base libre qui fond à 91 - 92°C.  
Cette base mise en solution dans l'éthanol est acidifiée avec un  
équivalent d'acide fumarique ; le fumarate est essoré et recristal-  
lisé dans l'éthanol. On obtient le CRL 40 892 avec un rendement de  
66 %. F = 145 - 146°C.

PREPARATION IV

Obtention du chlorhydrate de 1-(3-aminophényl)-2-tertio-  
butylamino-1-éthanol



(Exemple 4 ; No de code : CRL 40 821)

a) Chlorhydrate de 1-(3-nitrophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol

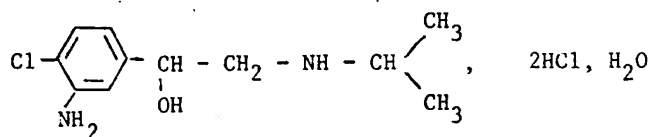
Dans une solution à 20°C de 80 ml de tertio-butylamine et 400 ml d'éthanol, on ajoute 49,6 g (0,2 mole) de 1-(3-nitrophényl)-2-bromo-1-éthanol. Après 48 heures en contact à 20°C, on chauffe 3 heures à reflux, puis évapore à sec sous vide, reprend à l'acétate d'éthyle, lave 3 fois à l'eau, extrait avec HCl (1N), précipite la solution acide avec NaOH concentrée, essore, sèche et recristallise dans l'acétate d'éthyle. On obtient la base libre (F. = 50 - 51°C) que l'on transforme en chlorhydrate avec de l'éthanol chlorhydrique ; on obtient celui-ci avec un rendement de 60 %. F = 230°C.

b) Chlorhydrate de 1-(3-aminophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol

On réduit sous atmosphère d'hydrogène, une solution de 16,5 g (0,08 mole) de chlorhydrate de 1-(3-nitrophényl)-2-tertiobutylamino-1-éthanol dans 175 ml de méthanol avec 1,5 g de Pd/C à 10 %. L'Absorption terminée, on filtre le Pd/C, évapore à sec sous vide et recristallise le résidu dans le mélange éthanol-acétate d'éthyle (1 : 1) v/v. On obtient le CRL 40 821 avec un rendement de 54 %. F = 178 - 180°C.

20 PREPARATION V

Obtention du dichlorhydrate monohydraté de 1-(3-amino-4-chlorophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol



(Exemple 5 ; No de code CRL 40 857)

25 a) 1-(3-Nitro-4-chlorophényl)-2-bromo-1-éthanol

28 g (0,1 mole) de 2-bromo-4-chloro-3-nitro-acétophénone (F = 90 - 91°C) sont mis en suspension dans 160 ml de méthanol, puis soumis à une réduction à - 10°C et sous agitation au moyen de 1,9 g (0,05 mole) de NaBH<sub>4</sub>. Après une heure à 0°C, on acidifie avec 10 ml de CH<sub>3</sub>COOH, évapore à sec sous vide, reprend le résidu d'évaporation à l'éther, lave à l'eau, HCl dilué, HCO<sub>3</sub>Na dilué et à l'eau, sèche et évapore ; on obtient le produit

attendu avec un rendement quantitatif. F = 35 - 36°C.

b) Chlorhydrate de 1-(3-nitro-4-chlorophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol

On mélange à froid 23,5 g (0,084 mole) du produit  
5 précédent et 30 g d'isopropylamine en solution dans 150 ml d'éthanol  
et garde 48 heures en contact. On évapore à sec sous vide, reprend  
le résidu d'évaporation avec HCl dilué, filtre sur charbon, préci-  
pité la base avec NaOH concentrée, essore, lave à l'eau, sèche et  
recristallise dans l'acétate d'éthyle, pour obtenir le 1-(3-nitro-4-  
10 chlorphényl)-2-isopropylamino-1-éthanol. F = 118 - 119°C.

La base libre en solution dans de l'acétate  
d'éthyle est transformée en chlorhydrate au moyen d'éthanol  
chlorhydrique. On obtient le chlorhydrate attendu avec un rendement  
de 76 %. F = 168°C.

15 c) CRL 40 857

7,4 g (0,025 mole) du chlorhydrate précédent  
sont mis en solution dans 50 ml de méthanol et 5 ml d'éthanol  
chlorhydrique 6N ; on ajoute 0,5 g de Pd/C à 10 % et on hydrogène  
sous pression ambiante. Après absorption, on filtre le Pd/C,  
20 évapore à sec sous vide et recristallise dans le mélange  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH-H<sub>2</sub>O (90 : 10) v/v. On obtient ainsi le dichlorhydrate  
monohydraté de 1-(3-amino-4-chlorophényl)-2-isopropylamino-1-  
éthanol (CRL 40 857) avec un rendement global (étapes "a" à "c") de  
58 %. F = 130 - 131°C.

25 On a résumé ci-après les résultats des essais  
pharmacologiques qui ont été entrepris avec les produits selon  
l'invention.

Sur le plan de la toxicité, on observe que les  
produits selon l'invention sont moins toxiques que le produit de  
30 comparaison CP-1. En particulier les produits des exemples 1  
(CRL 40 823) et 2 (CRL 40 823A) sont deux fois moins toxiques que  
CP-1 chez la souris mâle par voie I.P.

En ce qui concerne les effets sur le SNC, on  
constate que les produits selon l'invention ont des propriétés  
35 antidépressives intéressantes et qu'ils se distinguent de CP-1

par l'absence d'effet excitant ou stimulant, ainsi que cela est illustré par le tableau III.

TABLEAU III  
Effets sur le S.N.C.

5	Produit	No de code	Comportement (a)	Réactivité (b)	Motilité (c)
	EX 1	CRL 40 823	-	-	-
	EX 2	CRL 40 823A	-	-	-
	EX 3	CRL 40 892	-	-	-
10	EX 4	CRL 40 821	-	-	-
	EX 5	CRL 40 857	-	-	-
	EX 6	CRL 40 859	-	-	-
	EX 7	CRL 40 860	-	-	-
	CP-1	-	+	+	+
15	<u>Notes</u> (a) comportement { - sédation + excitation (b) réactivité { - hyporéactivité + hyperréactivité (c) motilité { - hypomotilité + hypermotilité				
20					

Dans les résultats donnés ci-après, les produits selon l'invention ont été, sauf indications contraires, administrés, en solution dans de l'eau distillée, par voie intrapéritonéale sous un volume de 20 ml/kg chez la souris (mâle) et sous un volume de 5 ml/kg chez le rat (mâle).

ESSAIS RELATIFS AU CRL 40 823 (Exemple 1)

I - TOXICITE ET COMPORTEMENT GLOBAL

Chez la souris, la DL-0 est supérieure à 256 mg/kg I.P.

A la dose de 128 mg/kg I.P. chez la souris, le CRL 40 823 provoque une sédation d'une durée de 1 heure.

A la dose de 64 mg/kg I.P. chez le rat, le CRL 40 823 donne une sédation d'une durée de 1 heure avec hypo-réactivité au toucher et une hypotonie musculaire pendant 30 minutes.

5 II - ACTION SUR LE SNC

INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE

1 - Souris

Des lots de 6 souris reçoivent le CRL 40 823 une demi-heure avant l'injection sous-cutanée (à la dose de 1 ou  
10 16 mg/kg) d'apomorphine. On observe que dès la dose de 2 mg/kg, le CRL 40 823 s'oppose nettement à l'action hypothermisante de l'apomorphine sans modifier le comportement de verticalisation et les stéréotypies.

2 - Rat

15 Le CRL 40 823 est administré à des lots de 6 rats une demi-heure avant l'injection sous-cutanée de 0,5 mg/kg d'apomorphine. On observe que le CRL 40 823 laisse inchangées les stéréotypies induites par l'apomorphine chez le rat.

INTERACTION AVEC L'AMPHETAMINE

20 L'amphétamine (2 mg/kg) est injectée par voie intrapéritonéale à des lots de 6 rats, une demi-heure après l'administration de CRL 40 823. On constate que à la dose de 64 mg/kg, le CRL 40 823 potentialise modérément les stéréotypies amphotaminiques.

INTERACTION AVEC LA RESERPINE

25 Quatre heures après l'injection intrapéritonéale de 2,5 mg/kg de réserpine, des lots de 12 souris reçoivent le CRL 40 823. Dès la dose de 2 mg/kg, le CRL 40 823 s'oppose à l'hypothermie réserpinique sans modifier le ptosis.

INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE

30 Le CRL 40 823 est administré à des lots de 6 souris une demi-heure avant l'injection intrapéritonéale de 0,5 mg/kg d'oxotremorine.

1 - Action sur la température

Aux doses de 8 mg/kg, 32 mg/kg et 128 mg/kg,  
35 le CRL 40 823 combat l'hypothermie produite par l'oxotremorine.



L'antagonisme est total à la dose de 128 mg/kg.

2 - Action sur les tremblements

Les tremblements dus à l'oxotrémorine ne sont pas modifiés par le CRL 40 823.

5

3 - Action sur les symptômes cholinergiques périphériques.

Aux doses de 4 mg/kg, 16 mg/kg et 64 mg/kg, le CRL 40 823 diminue tardivement l'incidence de la salivation, en revanche la lacrymation et la défécation sont inchangées.

10 ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

Le test est pratiqué sur des lots de 10 souris, une demi-heure après l'administration de CRL 40 823. On constate que le CRL 40 823 n'entraîne pas d'augmentation du nombre de passages punis ; il ne provoque pas de déficit moteur majeur, ne s'oppose pas aux effets convulsivants mais aggrave (aux doses de 32 et 128 mg/kg) les effets létaux de l'électrochoc.

15

ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

Une demi-heure après avoir reçu le CRL 40 823, les souris (6 par dose, 12 témoins) sont placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 30 minutes. Dès la dose de 2 mg/kg, le CRL 40 823 entraîne une diminution nette de l'activité motrice spontanée de la souris.

20

ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPE

Après avoir séjourné pendant 3 semaines dans chacune des moitiés d'une cage séparées par une cloison opaque, des groupes de 3 souris reçoivent le CRL 40 823. Une demi-heure plus tard, les deux groupes d'une même cage sont réunis par retrait de la cloison et on note le nombre de combats qui surviennent en 10 minutes. On observe aux doses de 2 et 8 mg/kg, que le CRL 40 823 diminue l'agressivité inter-groupes chez la souris.

30

ACTION VIS A VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTURBES PAR DIVERS AGENTS

1 - Motilité réduite par agression hypoxique

Une demi-heure après avoir reçu le CRL 40 823, les souris (10 par dose, 20 témoins) sont soumises à une anoxie hypobare aiguë / dépression de 600 mm Hg (soit environ  $8 \times 10^4$  pascals)

35

en 90 secondes, détente de 45 secondes<sub>7</sub>, puis elles sont placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 10 minutes. On observe que aux doses de 2 mg/kg, 8 mg/kg et 32 mg/kg, le CRL 40 823 entraîne une détérioration limitée de la récupération motrice après anoxie asphyxique. Cet effet n'existe pas à dose plus élevée (128 mg/kg).

## 2 - Anoxie asphyxique

Des lots de 10 souris reçoivent le CRL 40 823 une demi-heure avant l'administration intrapéritonéale de 32 mg/kg de triéthylate de gallamine. On note que le CRL 40 823 ne modifie pas de façon sensible le délai d'apparition des convulsions et de la mort consécutives à une anoxie asphyxique provoquée par un curarisant.

## CONCLUSIONS

Le profil neuropsychopharmacologique du CRL 40 823 montre clairement que cette substance possède des propriétés de type antidépresseur et de type sédatif.

L'antagonisme très net des hypothermies induites par l'apomorphine, la réserpine ou l'oxotrémorine permet sans conteste d'attribuer au CRL 40 823 des propriétés antidépressives. Ces effets qui se produisent en l'absence de stimulation  $\alpha$ -adrénergique et d'activité anticholinergique, rapprochent le CRL 40 823 des antidépresseurs du type stimulant  $\beta$ -adrénergique.

A ces effets antidépresseurs s'ajoute une composante sédatrice nette (sédation, hyporéactivité, hypomotilité, diminution de l'agressivité).

Par ailleurs, les essais cliniques chez l'homme ont permis de confirmer que le CRL 40 823 est un bon agent antidépresseur.

## ESSAIS RELATIFS AU CRL 40 823A (Exemple 2)

### I - TOXICITE ET COMPORTEMENT GLOBAL

Chez la souris, la DL-0 est supérieure à 256 mg/kg I.P., la DL-50 étant de l'ordre de 480 mg/kg I.P.

Chez la souris à la dose de 128 mg/kg,

le CRL 40 823A provoque une sédation nette d'une durée supérieure à 3 heures, avec diminution de la réactivité au toucher.

## II - ACTION SUR LE SNC

On a résumé les essais concernant notamment la motilité spontanée. Une demi-heure après l'administration de CRL 40 823A, les souris (6 par dose, 12 témoins) sont placées en actimètre où leur motilité est enregistrée pendant 30 minutes. On observe que aux doses de 8 mg/kg, 32 mg/kg et - à un degré moindre - 128 mg/kg, le CRL 40 823A diminue l'activité motrice spontanée de la souris.

En bref, le CRL 40 823A induit chez l'animal une sédation avec une hypomotilité, il ne provoque pas de stimulation comme CP-1. Il agit en tant que antidépresseur.

### ESSAIS RELATIFS AU CRL 40 892 (Exemple 3)

#### 15 I - TOXICITE ET COMPORTEMENT GLOBAL

Chez la souris, la DL-0 est supérieure à 128 mg/kg I.P.

A la dose de 64 mg/kg I.P. chez la souris, et à la dose de 32 mg/kg I.P. chez le rat, le CRL 40 892 provoque une sédation avec diminution de la réaction de peur, de la réactivité au toucher et du tonus musculaire pendant 2 à 3 heures. On observe également une hypothermie de  $-1,5^{\circ}\text{C}$  chez la souris à la dose de 64 mg/kg I.P.

#### II - ACTION SUR LE SNC

En procédant selon les protocoles opératoires décrits ci-dessus pour le CRL 40 823, on a observé les manifestations suivantes.

#### INTERACTION AVEC L'APOMORPHINE

##### 1 - Souris

Le CRL 40 892, à dose élevée (64 mg/kg), s'oppose faiblement à l'action hypothermisante de l'apomorphine sans modifier le comportement de verticalisation et les stéréotypies.

##### 2 - Rat

A la forte dose (32 mg/kg), le CRL 40 892 entraîne une potentialisation modérée des stéréotypies induites par l'apomorphine chez le rat.

INTERACTION AVEC L'AMPHETAMINE

Aux doses de 8 et 32 mg/kg, le CRL 40 892 potentialise nettement les stéréotypies amphotaminiques.

INTERACTION AVEC LA RESERPINE

- 5 A toutes les doses utilisées, le CRL 40 892 s'oppose modérément à l'hypothermie réserpinique, mais cet effet ne croît pas avec la dose. Le ptosis reste inchangé.

INTERACTION AVEC L'OXOTREMORINE1 - Action sur la température

- 10 Dès la dose de 1 mg/kg, le CRL 40 892 s'oppose à l'action hypothermisante de l'oxotremorine. Cet effet ne croît pas avec la dose, les effets les plus nets étant observés tardivement (90 - 120 minutes) avec 1 mg/kg de CRL 40 892. Il est possible que les effets toxiques de l'oxotremorine, après administration du  
15 CRL 40 892 (mortalité rapide 3/6 à 64 mg/kg) viennent gêner le développement d'une activité éventuellement plus nette.

2 - Action sur les tremblements

Les tremblements dus à l'oxotremorine ne sont pas modifiés par le CRL 40 892.

- 20 3 - Action sur les symptômes cholinergiques périphériques

Le CRL 40 892 ne modifie pas l'incidence de la salivation et de la lacrymation, mais aux doses de 4 mg/kg, 16 mg/kg et 64 mg/kg et 64 mg/kg semble diminuer la défécation.

ACTION SUR LE TEST DES QUATRE PLAQUES, LA TRACTION ET L'ELECTROCHOC

- 25 Le CRL 40 892 n'entraîne pas d'augmentation du nombre de passages punis au test des quatre plaques, il ne provoque pas d'incapacité motrice majeure et à dose élevée (16 et 64 mg/kg) s'oppose aux effets convulsivants de l'électrochoc.

ACTION SUR LA MOTILITE SPONTANEE

- 30 Dès la dose de 4 mg/kg, le CRL 40 892 entraîne une diminution de l'activité motrice spontanée de la souris.

ACTION SUR L'AGRESSIVITE INTERGROUPES

A la dose de 4 mg/kg, le CRL 40 892 provoque une diminution du nombre de combats.

ACTION VIS A VIS DE QUELQUES COMPORTEMENTS PERTURBES PAR DIVERS AGENTS1 - Motilité réduite par habitude à l'enceinte

Après 18 heures de séjour dans les actimètres, les souris (6 par dose, 12 témoins) reçoivent le CRL 40 892. Elles  
5 sont aussitôt replacées dans leurs enceintes respectives et une demi-heure plus tard, on enregistre leur motilité pendant 30 minutes. On observe que le CRL 40 892 ne provoque pas de reprise de l'activité chez la souris habituée à son enceinte.

2 - Motilité réduite par agression hypoxique

10 Le CRL 40 892 n'entraîne pas d'amélioration de la récupération motrice chez la souris dont la motilité a été déprimée à la suite d'un séjour bref dans une enceinte à pression réduite.

3 - Anoxie asphyxique

15 Le CRL 40 892 n'entraîne pas de modification du délai d'apparition des convulsions et de la mort consécutives à une anoxie asphyxique provoquée par un curarisant tel que le triiodoéthylate de gallamine.

CONCLUSION

20 Le CRL 40 892 présente les effets d'une activité antidépressive (antagonisme des hypothermies induites par l'apomorphine, la réserpine ou l'oxotrémorine). Par ailleurs, le CRL 40 892 présente aux fortes doses chez la souris et le rat, une composante sédatrice (sédation, hyporéactivité, hypothermie, hypomotilité,  
25 diminution de l'agressivité) et un effet anticonvulsivant vis-à-vis de l'électrochoc.

III - ACTION SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Le CRL 40 892 chez le rat éveillé spontanément hypertendu possède une action hypotensive à partir de la dose de  
30 10 mg/kg. Cet effet apparaît rapidement et dure pendant les 7 heures d'observation. Il est accompagné d'une tachycardie qui elle dure moins d'une heure. Ces effets augmentent avec la dose.

ESSAIS RELATIFS AU CRL 40 821 (Exemple 4)

La DL-O I.P. chez la souris est supérieure à  
35 128 mg/kg.

Aux doses de 32 mg/kg, 64 mg/kg et 128 mg/kg I.P. on observe chez la souris une sédation et une hyporéactivité, et à la dose de 128 mg/kg I.P. une hypomotilité.

En ce qui concerne l'action sur le SNC, on constate que le CRL 40 821 antagonise l'hypothermie induite par l'apomorphine, la réserpine et l'oxotrémorine. Ceci dénote un effet antidépresseur. L'absence de signes de stimulation sympathique du type  $\alpha$  (salivation, piloérection, antagonisme du ptosis réserpinique) permet de différencier le CRL 40 821 des substances amphétaminiques et des agents antidépresseurs tricycliques. Enfin, le CRL 40 821 présente un effet antiagressif.

Par ailleurs, sur le système cardiovasculaire on observe chez le chien anesthésié (à partir de la dose de 10 mg/kg I.D.) et chez le rat éveillé spontanément hypertendu (à partir de la dose de 0,5 mg/kg P.O.) une action hypotensive nette.

Par ailleurs, on note chez le chien un effet vasodilatateur périphérique notamment au niveau de l'artère fémorale et de l'artère vertébrale.

En clinique, le CRL 40 821 s'est avéré être un excellent agent hypotenseur chez l'homme.

#### ESSAIS RELATIFS AU CRL 40 857 (Exemple 5)

La DL-0 chez la souris est supérieure à 128 mg/kg I.P.

Aux doses de 128 mg/kg et 64 mg/kg I.P., chez la souris on observe une sédation et une hyporéactivité au toucher.

Le CRL 40 857 agit en tant qu'agent antidépresseur sur le SNC, car il s'oppose aux trois modèles d'hypothermie (apomorphine, réserpine et oxotrémorine). On observe également qu'il potentialise modérément les stéréotypies induites par l'amphétamine. Aux doses élevées, le CRL 40 857 provoque une hypomotilité, un effet antiagressif, et s'oppose aux effets convulsivants de l'électrochoc.

Par ailleurs, sur le système cardiovasculaire, on constate que le CRL 40 857, administré par voie I.V. chez le chien anesthésié, provoque (i) une vasodilatation fémorale importante

à partir de la dose de 0,5 mg/kg (cet effet vasodilatateur est accompagné de tachycardie) et (ii) une hypotension modérée apparaissant à la dose de 10 mg/kg I.V.

- Chez le rat éveillé spontanément hypertendu, le
- 5 CRL 40 827 a un effet hypotenseur net et durable (supérieur à 7 heures) à la dose de 20 mg/kg P.O. Cet effet se manifeste de façon moins intense à la dose de 10 mg/kg P.O.

ESSAIS RELATIFS AU CRL 40 860 (Exemple 7)

- 10 Le CRL 40 860 présente un effet antidépresseur du SNC et un effet hypotenseur qui a été mis en évidence chez le rat éveillé spontanément hypertendu et chez le chien anesthésié. Il présente également un effet vasodilatateur fémoral. En revanche, l'effet vasodilatateur vertébral n'est pas aussi net que l'effet vasodilatateur fémoral.

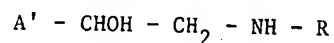
## REVENDECATIONS

1. Nouveau composé appartenant à la famille des dérivés de 1-(aminophényl)-2-amino-1-éthanol, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'ensemble constitué par
  - 5 a) les fumarate et aspartate de 1-(4-aminophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol, et
  - b) les 1-(aminophényl)-2-amino-1-éthanol répondant à la formule générale
 
$$A - \text{CHOH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{R} \quad (\text{I})$$
    - 10 (où A représente un groupe 3-aminophényle, 3-amino-4-chlorophényle, 3-amino-4-méthoxyphényle, 4-amino-2-chlorophényle ou 4-amino-2-méthoxyphényle, et R représente un groupe isopropyle ou tertibutyle) et leurs sels d'addition d'acide.
- 15 2. Fumarate de 1-(4-aminophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol.
3. Aspartate de 1-(4-aminophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol.
4. 1-(4-Amino-2-chlorophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol et ses sels d'addition d'acide.
- 20 5. 1-(3-Aminophényl)-2-tertibutylamino-1-éthanol et ses sels d'addition d'acide.
6. 1-(3-Amino-4-chlorophényl)-2-isopropylamino-1-éthanol et ses sels d'addition d'acide.
- 25 7. 1-(3-Amino-4-méthoxyphényl)-2-isopropylamino-1-éthanol et ses sels d'addition d'acide.
8. 1-(3-Amino-4-méthoxyphényl)-2-tertibutylamino-1-éthanol et ses sels d'addition d'acide.
9. Composition thérapeutique caractérisée en ce
  - 30 qu'elle renferme, en association avec un excipient physiologiquement acceptable, une quantité pharmaceutiquement acceptable d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.
  10. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un dérivé
- 35 1-(nitrophényl)-2-amino-1-éthanol de formule
 
$$A' - \text{CHOH} - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{R} \quad (\text{II})$$



(où A' est 4-nitrophényle, 3-nitrophényle, 3-nitro-4-chlorophényle, 4-nitro-2-chlorophényle, 3-nitro-4-méthoxyphényle, 4-nitro-2-méthoxyphényle, et R est isopropyle ou tertiobutyle) à une réaction de réduction au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur, le palladium sur charbon, cette réaction de réduction étant réalisée dans un alcool inférieur notamment le méthanol ou l'éthanol.

11. Produit intermédiaire intervenant dans la synthèse d'un composé selon la revendication 1 lors de la mise en oeuvre du procédé de la revendication 10, ledit produit intermédiaire étant caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale



où A' est 4-nitro-2-chlorophényle, 3-nitro-4-chlorophényle ou 3-nitro-4-méthoxyphényle, et R est  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  ou  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ .